

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Doxazosin dura® 4 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 4 mg Doxazosin als Doxazosinmesilat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Doxazosin dura 4 mg Tablette enthält 80,1 mg Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer, kapselförmige Tablette mit Bruchkerbe und Prägung „DX/4“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie. Behandlung der klinischen Symptome bei benigner Prostatahyperplasie.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Um die empfohlene Dosierung zu erreichen, sind möglicherweise andere Stärken von Doxazosin Tabletten erhältlich.

Bei Hypertonie

Doxazosin Tabletten werden einmal pro Tag eingenommen. Die Anfangsdosis beträgt 1 mg. In Abhängigkeit von der Wirksamkeit kann die Tagesdosis nach 1–2 Wochen auf 2 mg erhöht werden. Danach kann sie bei Bedarf in Abständen von 1–2 Wochen verdoppelt werden. Die Maximaldosis beträgt 16 mg Doxazosin einmal täglich, aber eine Dosis von über 8 mg pro Tag bewirkt selten eine weitere Reduzierung des Blutdrucks. Doxazosin Tabletten können als Monotherapie oder in Kombination mit einem Thiazid-Diuretikum oder Beta-Blocker eingesetzt werden, wenn die Therapie mit diesen alleine nicht die erwünschte Wirkung gebracht hat oder ungeeignet ist.

Bei benigner Prostatahyperplasie

Doxazosin Tabletten werden einmal täglich eingenommen. Die Anfangsdosis beträgt 1 mg und kann in ein- bis zweiwöchigen Abständen gesteigert werden, bis die gewünschte Wirkung erzielt wird. Die übliche wirksame Dosis beträgt einmal täglich 2–4 mg. Die Tageshöchstdosis beträgt 8 mg Doxazosin einmal täglich.

Anwendung bei älteren Patienten und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Da die pharmakokinetischen Eigenschaften von Doxazosin bei älteren Patienten und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unverändert sind, gelten bei diesen Patienten die normalen Dosierungsempfehlungen. Es sollte jedoch so niedrig wie möglich dosiert werden. Dosierhöhen sollten streng überwacht werden. Da Doxazosin in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden wird, kann es nicht mittels Hämodialyse aus dem Plasma entfernt werden.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Besondere Vorsicht ist erforderlich bei der Therapie von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion. Die klinische Erfahrung ist unzureichend bezüglich der Behandlung von Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Doxazosinmesilat bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Doxazosin ist kontraindiziert:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen andere Chinazoline (z. B. Prazosin, Terazosin)
- bei Patienten mit orthostatischer Hypotonie in der Vorgeschichte
- bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie, die gleichzeitig eine Stauung der oberen Harnwege, einen chronischen Harnwegsinfekt oder Blasensteine aufweisen
- bei Patienten mit Hypotonie (nur für die Indikation benigne Prostatahyperplasie).

Doxazosin ist als Monotherapie bei Patienten die entweder eine Überlaufblase haben oder unter Anurie mit oder ohne progressiver Niereninsuffizienz leiden, kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Orthostatische Hypotonie / Synkope:

Bei Therapiebeginn oder Dosissteigerung sollte der Patient überwacht werden, da es zu einer orthostatischen Hypotonie kommen kann, die sich als Schwindel und Schwächegefühl, in seltenen Fällen auch durch Bewusstseinsverlust (Synkope) manifestiert. Den Patienten sollte empfohlen werden, rasche Lagewechsel und Aktivitäten, die von Schwindel oder Asthenie negativ beeinflusst werden können, zu vermeiden. Während der Dosisitration sollte der Blutdruck sorgfältig überwacht werden.

Besondere Vorsicht ist geboten bei älteren Patienten, Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen und bei Patienten, die eine natrium-arme Diät einhalten oder mit einem Diuretikum behandelt werden.

Bei normotensiven Patienten mit benigner Prostatahyperplasie sind die durchschnittlichen Veränderungen des Blutdrucks klein. Bei 10–20 % der Patienten können jedoch Hypotonie, Schwindel oder Erschöpfung auftreten, Ödeme und Dyspnoe werden bei weniger als 5 % der Patienten beobachtet.

Patienten mit benigner Prostatahyperplasie und gleichzeitig vorliegender Obstruktion im Bereich des oberen Harntraktes, chronischer Infektion des Harntraktes oder Blasensteinen sollten nicht mit Doxazosin behandelt werden.

Vorsicht ist geboten, wenn Doxazosin zusammen mit Arzneimitteln eingenommen

wird, die den Abbau in der Leber beeinflussen (z. B. Cimetidin).

Anwendung zusammen mit PDE-5-Inhibitoren:

Die gleichzeitige Anwendung von Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) und Doxazosin dura kann bei einigen Patienten zu einer symptomatischen Hypotonie führen. Um das Risiko für die Entwicklung einer orthostatischen Hypotonie zu vermindern, sollten die Patienten hämodynamisch stabil auf die Alpha-Blocker Therapie eingestellt sein, wenn Sie Phosphodiesterase-5-Inhibitoren anwenden. Weiterhin wird empfohlen, mit der niedrigsten Dosis des Phosphodiesterase-5-Inhibitors zu beginnen und diesen in einem zeitlichen Abstand zur Einnahme von Doxazosin (mindestens 6 Stunden) einzunehmen.

Priapismus:

Bei Alpha-1-Blockern, wie z. B. Doxazosin, wurde im Rahmen der Erfahrungen nach Markteinführung über Dauererektionen und Priapismus berichtet. Wenn ein Priapismus nicht umgehend behandelt wird, kann es zu einer Schädigung des Penisgewebes und dauerhaftem Potenzverlust kommen. Aus diesem Grund sollten betroffene Patienten umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen.

Untersuchung auf Prostatakrebs:

Prostatakarzinome können die gleiche Symptomatik verursachen, wie sie mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) einhergeht und die beiden Erkrankungen können gleichzeitig bestehen. Ein Prostatakarzinom sollte daher ausgeschlossen werden, bevor eine Therapie mit Doxazosin zur Behandlung von BPH-Symptomen begonnen wird.

Anwendung bei Patienten mit Katarakt-Operationen:

Bei einigen Patienten, die gleichzeitig oder bis kurz vorher mit Tamsulosin behandelt wurden, trat während Katarakt-Operationen das sogenannte „Intraoperative Floppy Iris Syndrome“ (IFIS, eine Variante des Syndroms der engen Pupille) auf. Da auch bei Anwendung anderer Alpha-Blocker vereinzelt das Auftreten von IFIS gemeldet wurde, kann ein Gruppeneffekt nicht ausgeschlossen werden. IFIS kann zu Komplikationen während der Operation führen. Deshalb sollten Kataraktchirurgen und Augenärzte vor einer Kataraktoperation darüber informiert werden, ob die Patienten aktuell Alpha-Blocker anwenden oder diese früher erhielten.

Anwendung bei Patienten mit akuten Herzbeschwerden (kardiale Notfallsituationen):

Doxazosin soll aufgrund seiner gefäßerweiternden Wirkung nur mit Vorsicht bei Patienten mit folgenden akuten Herzbeschwerden (kardiale Notfallsituationen) eingesetzt werden:

- Lungenödem auf Grund von Aorten- oder Mitralklappenstenose
- High-Output Herzinsuffizienz
- Rechtsherzinsuffizienz aufgrund von Lungenembolie oder Herzbeutelerguss
- Linksherzinsuffizienz mit niedrigem Füllungsdruck

Bei Bluthochdruckpatienten mit ein oder mehreren zusätzlichen Risikofaktoren für kardio-vaskuläre Erkrankungen sollte Doxazosin nicht allein (Monotherapie) als Therapie

der 1. Wahl verwendet werden, da möglicherweise ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz besteht (siehe Abschnitt 5.1).

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Besondere Vorsicht ist erforderlich bei der Therapie von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion. Die klinische Erfahrung ist unzureichend bezüglich der Behandlung von Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen. Die Behandlung dieser Patienten wird daher nicht empfohlen. Bis weitere Erfahrungen vorliegen, sind Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen besonders zu überwachen.

Kinder und Jugendliche:

Die klinische Erfahrung reicht nicht aus, um die Anwendung bei Kindern zu empfehlen.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit autonomer diabetischer Neuropathie.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose und Natrium. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Doxazosin verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung anderer Alpha-Blocker und anderer Antihypertonika.

In einer offenen, randomisierten, plazebo-kontrollierten Studie an 22 gesunden männlichen Probanden führte die Verabreichung einer Einzeldosis von 1 mg Doxazosin an Tag 1 eines viertägigen Behandlungsregimes mit oralem Cimetidin (400 mg zweimal täglich) zu einer 10%igen Erhöhung der durchschnittlichen AUC von Doxazosin bei keinen statistisch signifikanten Veränderungen der mittleren C_{max} oder der durchschnittlichen Halbwertszeit von Doxazosin. Der 10%ige Anstieg der durchschnittlichen AUC von Doxazosin zusammen mit Cimetidin liegt innerhalb der interindividuellen Variationsbreite (27 %) der durchschnittlichen AUC von Doxazosin zusammen mit Plazebo.

Die blutdrucksenkende Wirkung kann erhöht sein, wenn Doxazosin zusammen mit anderen Antihypertonika, Vasodilatoren oder Nitraten eingenommen wird.

Wie auch bei anderen Antihypertonika, können nicht-steroidale Antirheumatika oder Östrogene die blutdrucksenkende Wirkung von Doxazosin reduzieren.

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von Doxazosin reduzieren; Doxazosin kann die Wirkung von Dopamin, Ephedrin, Adrenalin, Metaraminol, Methoxamin und Phenylephrin auf Blutdruck und Gefäße reduzieren.

Gleichzeitige Anwendung von Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) kann bei manchen Patienten

zu einer symptomatischen Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.4).

Es liegen keine Studien über Interaktionen mit Substanzen, die den Abbau in der Leber beeinflussen, vor.

Die Plasmaproteinbindung des Doxazosins beträgt 98 %. In-vitro-Daten im Humanplasma zeigen, dass Doxazosin keinen Effekt auf die Proteinbindung von Digoxin, Warfarin, Phenytoin oder Indometacin hat.

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Doxazosin ein Substrat von Cytochrom P450 3A4 (CYP 3A4) ist. Vorsicht ist geboten, wenn Doxazosin gleichzeitig mit einem starken CYP-3A4-Hemmer gegeben wird, z. B. Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin oder Voriconazol (siehe Abschnitt 5.2).

Doxazosin wurde bisher in der Klinik ohne Wechselwirkungen mit Thiazid-Diuretika, Furosemid, Betablockern, NSAR, Antibiotika, oralen Antidiabetika, Gichtmitteln und Antikoagulantien angewandt. Ergebnisse aus Interaktionsstudien liegen jedoch nicht vor.

Doxazosin kann die Plasmeninaktivität und die renale Ausscheidung von Vanillylmandelsäure beeinflussen. Dies sollte bei der Interpretation von Laborergebnissen bedacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Für die Indikation Hypertonie:
Schwangerschaft

Da es keine entsprechenden und gut kontrollierten Studien während der Schwangerschaft gibt, ist die Sicherheit von Doxazosin während der Schwangerschaft noch nicht nachgewiesen. Daher sollte Doxazosin während der Schwangerschaft nur nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung verabreicht werden. In tierexperimentellen Studien wurden zwar keine teratogenen Effekte gefunden, bei extrem hohen Dosen wurde jedoch im Tierversuch eine verminderte fötale Überlebensrate beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es hat sich gezeigt, dass der Übertritt von Doxazosin in die Muttermilch sehr gering ist (relative Dosis unter 1 %), dennoch sind nur limitierte Daten vom Menschen vorhanden. Ein Risiko für Neugeborene oder Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden, deshalb sollte Doxazosin nur angewendet werden, wenn, nach Ansicht des Arztes, der potenzielle Nutzen die möglichen Risiken übersteigt.

Für die Indikation benigne Prostatahyperplasie:
Dieser Abschnitt ist nicht anwendbar.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Insbesondere zu Beginn der Behandlung kann die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen und Führen von Kraftfahrzeugen beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen beruhen in erster Linie auf den pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels. Die meisten Nebenwirkungen traten vorübergehend auf oder wurden bei fortdauernder Einnahme toleriert. Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeiten, die häufigste zuerst, unter Verwendung der nachfolgenden Kategorien aufgeführt: häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (kann von vorhandenen Daten nicht abgeschätzt werden).

Siehe Tabelle auf Seite 3.

Orthostatische Hypotonie und in seltenen Fällen Synkopen können bei Therapiebeginn auftreten, besonders bei zu hoher Dosierung, oder sie können auch auftreten nach kurzzeitiger Therapieunterbrechung bei Wiederbeginn der Therapie.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9. Überdosierung

Toxizität:

Erfahrung mit Überdosierungen ist begrenzt. Die nüchterne Einnahme von 16 mg Doxazosin durch einen Erwachsenen bewirkte eine Synkope. Bei einer 13-Jährigen bewirkte die Einnahme von 40 mg Doxazosin eine mäßige Intoxikation. Ein 22-jähriger Mann, der 40 mg Doxazosin eingenommen hatte, entwickelte eine Sinusbradykardie mit Sinusarrhythmie und eine ST-Strecken-Hebung in den präkordialen Ableitungen.

Symptome:

Kopfschmerzen, Schwindel, Verwirrung, Synkope, Dyspnoe, Hypotonie, Palpitationen, Tachykardie, Arrhythmien, Sinusbradykardie, ST-Strecken-Hebung, Übelkeit, Erbrechen und möglicherweise Hypoglykämie, Hypokaliämie.

Behandlung:

Wenn eine Überdosierung zu Hypotonie führt, sollte der Patient umgehend in eine liegende Position mit Kopftieflage gebracht werden. Weitere unterstützende Maßnahmen sollten, falls erforderlich, individuell durchgeführt werden. Da Doxazosin in hohem Maße in proteingebundener Form vorliegt, ist eine Dialyse nicht indiziert.

Wenn diese Maßnahme nicht ausreicht, sollte ein Schock zunächst mit Volumen-Expansoren behandelt werden. Falls nötig, sollten dann Vasopressoren verwendet werden. Die Nierenfunktion sollte nach Bedarf überwacht und unterstützt werden.

| Systemorgan-Klasse | Häufig | Gelegentlich | Selten | Sehr selten | Nicht bekannt |
|---|--|---|--|--|--|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Atemwegsinfektion, Harnwegsinfektion | | | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | Anämie | Leukopenie, Thrombozytopenie | |
| Erkrankungen des Immunsystems | | allergische Arzneimittelreaktion | | | |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | Anorexie, gesteigerter Appetit, Durst, Hypokaliämie, Gicht, Geschmacksstörungen | Hypoglykämie | | |
| Psychiatrische Erkrankungen | Apathie | Agitiertheit, Depression, Angstzustände, Insomnie, , Nervosität, Albträume, Gedächtnisverlust, emotionale Labilität | | | |
| Erkrankungen des Nervensystems | Schwindel, Kopfschmerzen, Benommenheit, Schläfrigkeit | zerebrovaskuläre Ereignisse, Hypästhesie, Synkope, Tremor | | orthostatischer Schwindel, Parästhesie | |
| Augenerkrankungen | Akkommodationsstörungen | abnormaler Tränenfluss, Photophobie | Konjunktivitis | Verschwommensehen | intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS) (siehe Abschnitt 4.4) |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | Schwindel | Tinnitus | | | |
| Herzerkrankungen | Palpitationen, Tachykardie | Angina pectoris, Myokardinfarkt | | Bradykardie, Herzrhythmusstörungen | |
| Gefäßerkrankungen | Hypotonie, orthostatische Hypotonie | periphere Ischämie | zerebrovaskuläre Störungen | Hitzewallungen | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Bronchitis, Husten, Dyspnoe, Nasenkongestion, Rhinitis | Epistaxis, Bronchospasmen, Pharyngitis | Larynxödem | Verstärkung von Bronchospasmen | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Bauchschmerzen, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Übelkeit | Obstipation, Flatulenz, Erbrechen, Gastroenteritis, Diarrhoe | | | Veränderungen des Geschmacksempfindens |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | veränderte Leberfunktionswerte | Ikterus | Cholestase, Hepatitis, Gelbsucht | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Pruritus | Hautausschlag | Juckreiz, Schwitzen | Urtikaria, Alopezie, Purpura | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | Rückenschmerzen, Myalgien | Muskelsteifigkeit, Muskelschmerzen, Arthralgien, | Muskelkrämpfe, Muskelschwäche | | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Zystitis, Harninkontinenz | vermehrter Harndrang, Hämaturie, Störungen beim Wasserlassen, Dysurie | erhöhte Harnstoff- und Kreatinin-Plasmaspiegel, Polyurie | gesteigerte Diurese, Miktionsstörungen, Nokturie | |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | verzögerte Ejakulation | Impotenz | | Gynkomastie, Priapismus | retrograde Ejakulation |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | periphere Ödeme, Brustschmerz, grippeartige Symptome, Asthenie | Schmerzen, Gesichts-/generalisiertes Ödem, Gesichtsröte, Fieber/Schüttelfrost, Blässe | reduzierte Körpertemperatur bei älteren Patienten | Unwohlsein, Müdigkeit | |
| Untersuchungen | | Gewichtszunahme | | | |

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertonika, Alpha-1-Rezeptoren-Blocker und Urologika

ATC-Code: C02C A04 und G04 CA05

Doxazosin ist ein Chinazolin-Derivat. Die gefäßerweiternde Wirkung von Doxazosin beruht auf einer selektiven und kompetitiven Blockade von post-synaptischen α_1 -Rezeptoren.

Klinische Studien zeigten, dass die blutdrucksenkende Wirkung nach Einnahme von Doxazosin Tabletten über 24 Stunden lang anhält. Bei Langzeitbehandlung wurde keine Toleranzentwicklung beobachtet. Selten kann es zum Anstieg der Plasmeninaktivität und zu Tachykardie während der Erhaltungstherapie kommen. Doxazosin hat Auswirkungen auf die Plasmalipide und bewirkt einen signifikanten Anstieg des Verhältnisses HDL zu Gesamtcholesterin (ca. 4–13 % des Ausgangswerts). Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist noch unklar. Es wurden keine nachteiligen Stoffwechselwirkungen beobachtet. Doxazosin erhöht bei Hypertonikern die Empfindlichkeit für Insulin.

Es wurde gezeigt, dass die Therapie mit Doxazosin einen Rückgang einer linksventrikulären Hypertrophie, aufgrund einer Reduzierung der Wandstärke und des linken Kammergewebes, bewirkt.

Die Zwischenauswertung der ALLHAT-Studie (Antihypertensive and Lipid lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) zeigte, dass das Risiko für eine Herzinsuffizienz bei mit Doxazosin behandelten Bluthochdruckpatienten mit mindestens einem weiteren KHK-Risikofaktor im Vergleich zu den mit Chlorthalidon behandelten Patienten etwa doppelt so hoch war. Außerdem war bei diesen Patienten das Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden kardiovaskulären Komplikationen um 25 % höher als in der Gruppe der Chlorthalidon-Patienten. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde der Doxazosin-Arm der ALLHAT-Studie abgebrochen. Unterschiede im Hinblick auf die Mortalität waren nicht vorhanden. Verschiedene Faktoren könnten jedoch die Ergebnisse beeinflusst haben, wie z. B. unterschiedliche Senkung des systolischen Blutdrucks sowie Absetzen von Diuretika bei den Patienten der Doxazosin-Gruppe vor Studienbeginn. Es wurde gezeigt, dass Doxazosin die von Phenylephrin induzierten Kontraktionen der Prostata hemmt. In der glatten Muskulatur der Prostata, der proximalen Urethra und des Blasengrunds werden hohe Konzentrationen an α_1 -Adrenorezeptoren gefunden, die den Tonus der glatten Muskulatur des Prostataabschnitts der Urethra aufrechterhalten. Die Blockade von α_1 -Adrenorezeptoren durch Doxazosin führt zu einer Reduktion des Muskeltonus im Prostataabschnitt der Harnröhre und verbessert dadurch den Harnfluss. Dies ist die pharmakologische Grundlage für seine Verwendung in der Behandlung der benignen Prostatahyperplasie.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Doxazosin wird nach oraler Gabe fast vollständig resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt ca. 63 %. Maximale Plasmaspiegel werden etwa 2 Stunden nach der Einnahme erreicht. Normalerweise ist die blutdrucksenkende Wirkung 2–6 Stunden nach der Einnahme am größten. Die Plasmaproteinbindung ist mit 98 % hoch. Verteilungsvolumen: 1 l/kg. Clearance: 1,3 ml/min/kg.

Doxazosin wird hauptsächlich in der Leber abgebaut und vorwiegend mit dem Stuhl in metabolisierter Form (63–65 %) und unverändert (5 %) ausgeschieden. Die effektive Halbwertszeit beträgt im steady-state ca. 10 Stunden. Die terminale Halbwertszeit ist ca. 22 Stunden.

Bei älteren Patienten und Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist die Kinetik unverändert.

Es liegen nur in begrenztem Umfang Daten über den Einsatz bei Patienten mit Leberinsuffizienz und die Wirkung von Medikamenten mit bekanntem Einfluss auf den Leberstoffwechsel (z. B. Cimetidin) vor. In einer klinischen Studie an 12 Patienten mit mäßiger Leberinsuffizienz war nach einmaliger oraler Applikation die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) um 43 % erhöht und die scheinbare Clearance um 30 % verringert. Deshalb sollte Doxazosin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit besonderer Vorsicht angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Die Hauptmetaboliten von Doxazosin beim Menschen sind 6-O- und 7-O-Demethyldoxazosin (6-Hydroxy- und 7-Hydroxydoxazosin). 6-Hydroxydoxazosin ist ein wirksamer und selektiver α -Blocker, der beim Menschen 5 % der oralen Dosis ausmacht. Deshalb hat 6-Hydroxydoxazosin wenig Einfluss auf die antihypertensive Wirkung von Doxazosin. Andere weniger wichtige Metaboliten von Doxazosin sind 2-Piperazinyl- und 2-Amino-Verbindungen.

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass der Haupteliminationsweg über CYP 3A4 ist. CYP 2D6 und CYP 2C9 sind jedoch ebenfalls an der Elimination beteiligt, aber in geringem Maße.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität zeigten kein spezielles Risiko für den Menschen auf.

Ogleich in Tierstudien keine teratogenen Effekte gesehen wurden, überlebten weniger Föten von Tieren, die eine 300-mal größere Dosis erhalten hatten als die für den Menschen empfohlene Maximaldosis.

Bei Studien mit säugenden Ratten zeigte sich nach oraler Einmalgabe von radioaktivem Doxazosin, dass Doxazosin in der Muttermilch mit maximal dem etwa 20-Fachen der mütterlichen Plasmakonzentration akkumuliert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose; Lactose; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.); Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Natriumdodecylsulfat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10, 20, 50, 100 Tabletten in ACLAR/Aluminium Blisterpackungen.

10, 20, 50, 100 Tabletten in HDPE-Flaschen mit versiegeltem Polypropylen-Steckverschluss.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viatrix Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMERN

44122.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26.10.1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05.06.2008

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt